**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE ANTIBIÓTICOS EM NEONATOS**

Krambeck, Karolline¹

**RESUMO:** Introdução: Os antibióticos são a classe de medicamentos mais utilizados nos neonatos, devido a patologias como a sepse neonatal, um problema de saúde pública, à nível mundial. A sepse além de apresentar um diagnóstico difícil, seu tratamento deve ser instituído em tempo oportuno e de maneira eficaz, por isso torna-se necessário o uso conveniente de antimicrobianos. Objetivos: Dada a importância desta temática é substancial entender o impacto que a antibioticoterapia tem nos recém-nascidos, bem como promover o uso racional desta classe de medicamentos. Metodologia: Para isso, foi realizado uma revisão narrativa da literatura, na qual foram utilizadas as bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando palavras chave como antibióticos e bebês. Foram incluídos estudos nos últimos 5 anos, na língua inglesa, espanhola e portuguesa. O estudo foi realizado no mês de abril de 2023. Os critérios de seleção utilizados foram pesquisas relacionadas ao tema e como critérios de eliminação: artigos que não correlacionavam com o objetivo do estudo, bem como relatos de caso. Resultados e Discussões: No toal foram elegíveis 10 artigos para este estudo. Constatou-se que ocorre inúmeros casos de sepse neonatal e por isso há um uso de antibióticos no período inicial da vida de um bebê. A maioria das doses utilizadas de antibióticos neste público são extrapoladas de estudos com adultos e adequadas com relação ao peso do bebê. Observou-se que não há muitos estudos clínicos envolvendo neonatos com novos antibióticos, bem como não há um consenso quanto a dose de cada antibiótico a ser utilizado pelos bebês. Considerações Finais: Nessa perspectiva, torna-se necessário cada vez mais abordar este assunto, sobre o uso racional de antibióticos, principalmente nos neonatos.

**Palavras-Chave:** antibióticos, infecções, neonatos.

**Área Temática:** Saúde do Adulto, da Mulher, da Criança e Adolescente e do Idoso

**E-mail do autor principal:** karollka@gmail.com

¹Doutorado em Farmácia, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, Portugal, karollka@gmail.com

**1. INTRODUÇÃO**

Os neonatos são os mais vulneráveis a infecções sistêmicas causadas por bactérias multiresistentes, pois possuem um sistema imunitário imaturo, uma barreira cutânea mais fina, resposta humoral reduzida e menor diversidade de sua microbiota intestinal, o que acarreta uma maior chance de adquirir uma infecção hospitalar. Estima-se que á nivel global, ocorre em torno de 3 milhões de infecções sistêmicas, causando a morte de diversos neonatos, devido a falta de disponibilidade dos antimicrobianos disponíveis por exemplo. As maiores causadoras da sepse neonatal são as bactérias Gram negativas resistentes à antibióticos (WILLIAMS; QAZI; AGARWAL; VELAPHI *et al.*, 2022).

Os antibióticos são uma das classes de medicamentos mais utilizadas nos bebés, principalmente no primeiro mês de vida (neonatos). Embora apresentem inúmeras vantagens em seu uso, como por exemplo a diminuição da mortalidade e morbidade devido as infecções bacterianas, este tipo de medicamento pode levar ao desenvolvimento inadequado da flora bacteriana intestinal, o que pode favorecer o desenvolvimento da obesidade e de outras patologias (SANDOVAL; ARAVENA; COFRÉ; DELPIANO *et al.*, 2020; WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

Apesar de suas altas taxas de infecções, são raramente incluídos em programas de fases clínicas de desenvolvimento de antibióticos pela indústria farmacêutica, devido a motivos de ordem ética, regulatória e logística. Nas duas últimas décadas, foram somente desenvolvidos alguns antibióticos e desses quase a maioria foi testado clinicamente somente em adultos. Existem alguns casos que depois de uma década da implantação de um novo antibiótico para uso adutlo, incluiu-se para uso em neonatos(WILLIAMS; QAZI; AGARWAL; VELAPHI *et al.*, 2022).

Também pode ser verificado muitos erros com relação a doses de antibióticos em neonatos, bem como houve um aumento significativo no uso de antibióticos de grande espectro para condições que poderiam responder com o uso de antibióticos de pequeno espectro (KLAHN; BARRAZA; GONZÁLEZ; HERNÁNDEZ *et al.*, 2021).

Nesta perspectiva é fundamental avaliar a antibioticoterapia em neonatos, devido a gravidade desta problemática. Há uma crescente necessidade de promover um conhecimento mais aprofundado para os profissionais de saúde, nomeadamente os médicos, farmacêuticos e enfermeiros.

**2. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual foram utilizadas as bases de dados Pubmed e Scielo, conforme os seguintes critérios de inclusão: (1) língua inglesa, espanhola e portuguesa, (2) no últimos 5 anos e (3) relevância do artigo. Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “antibióticos” e “bebês”. Os critérios de seleção utilizados foram pesquisas relacionadas ao tema e como critérios de eliminação: artigos que não correlacionavam com o objetivo do estudo, bem como relatos de caso.

**3. RESULTADOS E DISCUSÕES**

Após fazer uma completa busca entre as bases de dados selecionadas, foram identificados 79 artigos que poderiam ser utilizados neste trabalho, com base no título e no ano que foi publicado (2018-2023). Numa etapa posterior, os resumos dos artigos foram lidos, sendo eliminados os artigos que não faziam parte da temática deste trabalho. Por fim, 10 artigos foram elegíveis, atenderam a todos os critérios de inclusão.

Tabela 1. Estudos selecionados sobre o uso de antibióticos na neonatologia

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Título | Objetivo | Referência |
| Antibiotics in the early stages of life: a precursor to childhood obesity | Integrar a produção científica sobre o uso de antibióticos nas fases iniciais da vida e sua relação com a obesidade infantil. | (WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019) |
| Antibiotics needed to treat multidrug-resistant infections in neonates | Desenvolver um consenso internacional e interdisciplinar para um programa acelerado de desenvolvimento de antibióticos em neonatos. | (WILLIAMS; QAZI; AGARWAL; VELAPHI *et al.*, 2022) |
| Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos | Fornecer uma recomendação de dosagem dos antimicrobianos em neonatologia,quando exista evidências atualizadas. | (SANDOVAL; ARAVENA; COFRÉ; DELPIANO *et al.*, 2020) |
| Antimicrobianos en neonatología. Parte II: Recomendaciones para la dilucióny administración de antimicrobianos utilizados en el recién nacido | Apresentar recomendações e servir como um guia para a preparação correta dos antimicrobianos que são de maior relevância em neonatologia. | (KLAHN; BARRAZA; GONZÁLEZ; HERNÁNDEZ *et al.*, 2021) |
| Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China: a systematic review and meta-analysis from data of 30 years | Avaliar a etiologia regional, o padrão de resistência antimicrobiana e os fatores de risco em recém-nascidos com sepse na China. | (YU; HE; WAN; YANG *et al.*, 2022) |
| Management of newborns at increased risk forearly-onset sepsis in perinatology department | Caracterizar os recém-nascidos com maior risco de Sepse de início precoce, antes e depois da implementação de um protocolo de diagnóstico/tratamento. | (SANTOS; REIS; RANGEL; JOÃO *et al.*, 2022) |
| Neonatal Sepsis and Its Associated Factors Among Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Primary Hospitals in Central Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2019 | Determinar a proporção de sepse neonatal e os fatores que contribuem para ela entre os recém-nascidos nos hospitais primários públicos da zona central de Gondar, na região de Amhara, na Etiópia. | (AGNCHE; YENUS YESHITA; ABDELA GONETE, 2020) |
| Neonatal sepsis in low-income countries:epidemiology, diagnosis and prevention | Oferecer uma perspectiva clínica especializada sobre a epidemiologia e os desafios no diagnóstico, prevenção e tratamento da sepse neonatal, particularmente em países de baixa e média renda. | (POPESCU; CAVANAGH; TEMBO; CHIUME *et al.*, 2020) |
| Pielonefrite aguda em crianças: diagnóstico e tratamento | Discutir o diagnóstico e tratamento da Infecção do Trato Urinário e Pielonefrite Aguda em crianças e suas limitações. | (PAIVA; DE OLIVEIRA ASSIS; MOZER; MARTINS *et al.*, 2022) |
| Sepse neonatal, avaliação do impacto: uma revisão integrativa | Analisar, a partir da literatura os principais fatores de risco de sepse neonatal, as principais manifestações clínicas e a antibioticoterapia mais prevalente. | (DOS SANTOS; DE OLIVEIRA; SALES, 2020) |

Em um recente estudo foi avaliado o uso de antibióticos em pacientes com pielonefrite agudae e infecções urinárias. Sabe-se que em torno de 30% dos bebês são acometidos por infecções urinárias (uretrite, cistite e pielonefrite) e no sexo masculino ( até o primeiro ano de vida). Já no caso das crianças, há um maior número de casos no sexo feminino, devido ao seus sistema urinário, a uretra ser mais curta que no sexo masculino, bem como a localização da vagina próxima do ânus. O médico normalmente nestes casos solicita um exame de urina e urinocultura, mas estes exames podem demorar até 3 dias para ter uma resposta, sendo assim o médicos iniciam rapidamente a antibioticoterapia, para evitar complicações nos rins dos neonatos. O principais antibióticos utilizados são a ampicilina e nitrofurantoína por via parenteral, e sulfametoxazol-trimetoprina e cefalexina por via oral (PAIVA; DE OLIVEIRA ASSIS; MOZER; MARTINS *et al.*, 2022).

Foi realizado um estudo dividido em duas partes com o intuito de promover a correta dosificação de antibióticos em neonatos. Normalmente a dose destes medicamentos em neonatos é feita por extrapolação de estudos em adultos e esta dose é ajustada conforme o peso do bebê, o que pode levar a uma falta de eficácia, devido a uma dose muito baixa, ou então a uma sobredosagem do antimicrobiano. Com o aumento dos estudos farmacocinéticos nesta população, estes autores redigiram uma lista com doses de antimicrobianos adequados para os neonatos, incluindo beta-lactâmicos, cefalosporinas, carbapenênicos, aminoglicosídeos, sulfas, macrolídeos dentre outros. Foi também relatado as condições ideais de armazenamento e recomendações sobre a diluição e administrações destes medicamentos (KLAHN; BARRAZA; GONZÁLEZ; HERNÁNDEZ *et al.*, 2021; SANDOVAL; ARAVENA; COFRÉ; DELPIANO *et al.*, 2020).

Como relatado anteriormente, há raríssimos estudos clínicos envolvendo neonatos no seu público. Alguns estudos já estão em desenvolvimento como é o caso dos antimicrobianos cefiderocol, Cefepime + taniborbactam e Sulbactam + durlobactam (WILLIAMS; QAZI; AGARWAL; VELAPHI *et al.*, 2022).

Estudos relatam os efeitos benéficos da amamentação sobre a microbiota intestinal e perda do efeito metabólico protetor do leite materno devido ao uso de antimicrobianos. A exposiçaõ do neonato a antibióticos pode provocar um desequilíbrio da flora intestinal. Este desequilíbrio da flora intestinal, mais conhecido como disbiose pode afetar na obesidade infantil (WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019).

Diversos estudos foram realizados sobre a sepse neonatal e suas epidemiologia, tratamento e diagnóstico. A sepse tem sido um dos grandes problemas da saúde pública, sendo uma tema de grande importância a nível mundial. Foi relatado uso de vancomicina, bem como de gelsolina, de um novo medicamento (AGNCHE; YENUS YESHITA; ABDELA GONETE, 2020; DOS SANTOS; DE OLIVEIRA; SALES, 2020; POPESCU; CAVANAGH; TEMBO; CHIUME *et al.*, 2020; SANTOS; REIS; RANGEL; JOÃO *et al.*, 2022).

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com o avanço das tecnologias, tem aumentado a sobrevida dos neonatos, principalmente com a antibioticoterapia em casos de infecções bacterianas.

A antibioticoterapia em neonatos deve ser utilizada somente em casos realmente necessários, pois ela pode fazer a alteração na flora intestinal, o que pode aumentar o risco de obesidade e sibilância. Portanto, a cautela no uso desses medicamentos deve ajudar a evitar as consequências indesejadas de curto e longo prazo.

Por fim, estudos mais abrangentes sobre o uso racional de antibióticos são necessários para melhor inteirar a temática e compreendê-la, apesar da adoção crescente de boas práticas na administração de medicamentos.

**REFERÊNCIAS**

AGNCHE, Z.; YENUS YESHITA, H.; ABDELA GONETE, K. Neonatal Sepsis and Its Associated Factors Among Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Primary Hospitals in Central Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2019. **Infection and Drug Resistance**, 13, p. 3957-3967, 2020/04/15 2020.

DOS SANTOS, Z. M. A.; DE OLIVEIRA, A. P. F.; SALES, T. M. O. Sepse neonatal, avaliação do impacto: uma revisão integrativa. **Bionorte**, 9, n. 1, p. 47-58, 2020.

KLAHN, A. P.; BARRAZA, O. M.; GONZÁLEZ, M. C.; HERNÁNDEZ, M. R. *et al.* [Antimicrobials in neonatology. Part II: Recommendations for the dilution and administration of antimicrobials in the newborn]. **Rev Chilena Infectol**, 38, n. 4, p. 471-479, Aug 2021.

PAIVA, E. F. C. M.; DE OLIVEIRA ASSIS, V. M.; MOZER, I. V. G.; MARTINS, S. M. *et al.* PIELONEFRITE AGUDA EM CRIANÇAS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 8, n. 9, p. 233-241, 2022.

POPESCU, C. R.; CAVANAGH, M. M. M.; TEMBO, B.; CHIUME, M. *et al.* Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, 18, n. 5, p. 443-452, 2020/05/03 2020.

SANDOVAL, C. A.; ARAVENA, U. M.; COFRÉ, S. F.; DELPIANO, M. L. *et al.* [Antibiotics in neonatology. Part I: Dosage recommendations based on the most recent evidence in newborns Advisory Committee on Neonatal Infections, Chilean Society of Infectious Diseases]. **Rev Chilena Infectol**, 37, n. 5, p. 490-508, Nov 2020.

SANTOS, J. C.; REIS, J.; RANGEL, M. A.; JOÃO, A. *et al.* Management of newborns at increased risk for early-onset sepsis in perinatology department. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 35, n. 1, p. 161-165, 2022/01/02 2022.

WANDERLEY FILHO, P. A. D.; FERREIRA, A. M. V. Antibióticos nas Fases Iniciais da Vida: Um Precursor da Obesidade Infantil. **[TESTE] Revista Portal: Saúde e Sociedade**, 4, n. 1, p. 1028-1054, 2019.

WILLIAMS, P. C.; QAZI, S. A.; AGARWAL, R.; VELAPHI, S. *et al.* Antibiotics needed to treat multidrug-resistant infections in neonates. **Bull World Health Organ**, 100, n. 12, p. 797-807, Dec 1 2022.

YU, Y.-Q.; HE, X.-R.; WAN, L.-J.; YANG, Y.-H. *et al.* Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China: a systematic review and meta-analysis from data of 30 years. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 35, n. 25, p. 7541-7550, 2022/12/12 2022.